

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

303

THESE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Fidel-Francisco TORRES-LEON

Né le 14 Février 1911 à Chipaque (Colombie)

**Sulfamides
et Spermatogénèse**

Président : M. MARION, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N° _____

THESE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Fidel-Francisco TORRES-LEON

Né le 14 Février 1911 à Chipaque (Colombie)

Sulfamides et Spermatogénèse

Président : M. MARION, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.	
AMELINE	Pathologie	chirurgic.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathol. expérimentale
Jstin BESANÇON	Hydrologie.		LEMAIRE	Pathologie chirurgic.
BERNARD (Etienne)	Pathologie	médicale.	LEVEUF	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie	médicale.	MH I. LEVY	Neurol. et Psychiatrie
BULLIARD	Histologie.		LEVY-VALENSI	Pathologie chirurgic.
CATHALA	Pathologie	médicale.	MENEGAUX	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOREAU	Pathologie chirurgic.
DOGNON	Physique.		MOULONGUET	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.		MOUQUIN	Anat. pathologique.
FUNCK	Pathologie	chirurgic.	OBEPLING	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.		PETIT-DUTAILLIS	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.		PIEDELIEVRE	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie	chirurgic.	PORTES	Ophtalmologie.
DE GENNES	Pathologie	médicale.	RENARD	Physiologie.
GAYET	Physiologie		RICHET	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.		SANNIE	Pathol. expérimentale
HAGUENAU	Pathologie	médicale.	SENEQUE	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.		TROISIER	Obstétrique.
HAZARD	Pharmacologie.		TURPIN	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anat. pathologique.		VIGNES	Pathologie chirurgic.
JOANNON	Hygiène.		WILMOTH	Pathol chirurgic.
LACOMME	Obstétrique.			

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Physiologie.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pathologie chirurgic.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
CHAILLEY-BERT	Pharmacologie.	PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique Chirurgicale.
AUBERTIN		BROcq	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		HEITZ-BOYER	
DUVOIR	Clinique obstétricale.	MOURE	
LIAN		QUENU	
PASTEUR-VALLERY-		SCHWARTZ	
RADOT		VELTER	
SEZARY		ECALLE	Clinique obstétricale.
		LE LORIER	
		METZGER	
		GUENIOT	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MI PADRE Y A MI MADRE

Testimonio sincero de amor filial y de gratitud por los sacrificios que se impusieron para llevar a cabo mi educacion.

A MI HERMANO ANTONIO

Que ha sido para mi un gran sostén y un ejemplo que trataré de seguir fielmente. Testimonio de mi gratitud y de mi cariño.

A MI HERMANO JEREMIAS

In memoriam.

A MIS HERMANOS Y HERMANAS

A M^{lle} MARIE MORISOT

Témoignage de ma reconnaissance et de ma très vive affection.

A MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARION

Professeur de clinique urologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine

*Hommage respectueux de gratitude pour
l'honneur qu'il nous fait en acceptant la
présidence de notre Thèse et pour l'ac-
cueil et l'enseignement que nous avons
trouvés à son service de l'Hôpital Necker.*

A M. LE PROFESSEUR CHEVASSU

Professeur de Pathologie chirurgicale à la Faculté de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a aimablement accueilli dans son
service.
Faible témoignage de notre gratitude.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE BARBELLION

Assistant à la Clinique Urologique de l'Hôpital Necker

*Qui nous a inspiré ce sujet de thèse et qui
nous a guidé de ses conseils avec la plus
grande bienveillance.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre pro-
fonde gratitude.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

La Chimiothérapie vient d'être renouvelée par des médicaments nombreux et dont l'application s'est révélée satisfaisante.

L'action des sulfamides est nette sur le gonocoque. L'expérimentation déjà avancée montre que l'organisme réagit souvent à l'absorption de ces médicaments.

Les réactions sont assez diverses, les unes paraissent sans importance, les autres menacent d'être plus graves.

L'action des médicaments sur la spermatogénèse a été étudiée par Jaubert et Motz.

C'est une question capitale si on songe que le traitement de la blennorragie doit être choisi en vue de guérir la maladie en préservant avant tout les facultés génitales de l'individu.

C'est pourquoi nos recherches ont surtout porté sur l'action que les sulfamides peuvent avoir sur la spermatogénèse.

PREMIÈRE PARTIE

SULFAMIDES

HISTORIQUE

La Chimiothérapie antibactérienne, la dernière venue des grandes thérapeutiques modernes, est en train de prendre une place prépondérante à côté des thérapeutiques chimiques antiparasitaires.

C'est la chimiothérapie antistreptococcique qui a ouvert la voie. Il y a à peine trois ans, on devait reconnaître que contre les maladies microbiennes la chimie avait été en somme impuissante. Pourtant les chercheurs ne restaient pas inactifs et en particulier dans le domaine des colorants azoïques, de nombreux essais systématiques étaient poursuivis, principalement en Allemagne et aux Etats-Unis.

Ce n'est qu'en 1935 que furent poursuivis les essais cliniques et expérimentaux sur des matières colorantes nouvelles réellement très actives, dont la synthèse avait été réalisée par Klarer et Mietzsch dans les laboratoires de l'I.G. Farben et qui reçurent le nom de streptozon S. 5, puis de Prontosil (flovum) et de protosil soluble.

C'est Domagk qui, en 1935, les proposa le premier contre les infections streptococciques après les avoir essayés avec des résultats favorables dans les streptococcies expérimentales. A partir de cette

date, l'attention fut attirée sur cette nouvelle médication.

En novembre de la même année, J. et Mme J. Trefouël, F. Nitti et D. Bovet, au laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur, signalèrent que l'un des noyaux constituant les azoïques n'avait pas d'action antiseptique et publient leur premier article sur la p. aminophenylsulfamide 1162 F., auquel ils attribuent l'action thérapeutique dans les streptococcies expérimentales, et ils ont apporté, quelques mois plus tard, de nombreux travaux à l'appui.

Mais viennent ensuite de nombreuses recherches expérimentales qui attribuent à des dérivés benzeniques pourvus de groupements sulfurés autres que le sulfamide, tels, par exemple, les fonctions sulfone, sulfoxide, sulfure, disulfure, thiophénol, des succès thérapeutiques remarquables dans les streptococcies, pneumococcies, méningococcies et gonococcies expérimentales, et de conclure que l'action thérapeutique est liée au soufre faisant partie de ces fonctions qui aurait, vis-à-vis des affections microbiennes, une action semblable à celle de l'arsenic sur les spirilloles et les trypanosomiasés.

De nombreux travaux cliniques sur les 1162 F. ont été publiés en 1937. Ces premiers résultats de son emploi dans la gonococcie furent publiés par Herrold (13 Avril 1937), suivi par Reuter (6 Mai 1937) et par Dees et Colston (29 Mai 1937), tous trois aux Etats-Unis, et avec des résultats à tel point favorables que bientôt la méthode se généralisa en Amérique du Nord. Viennent ensuite les travaux anglais avec Hanschell en Juillet 1937 suivis de travaux de Crean (16 Octobre 1937) et de Whithy (30 Octobre 1937). En France c'est Durel qui rapporta, le premier, des cas favorables (en Août 1937) et, en Octobre, publie des résultats en collaboration

de Raynaud, Girard et Gallix. Benda et Palazzoli publient leurs résultats le 28 Octobre 1937. En Allemagne, Felke (10 Septembre 1937) publie des résultats obtenus avec l'Uliron et, au mois d'Octobre, apparaissent aussi des travaux canadiens et belges.

Depuis cette époque les rapports se succèdent à une cadence telle qu'il serait impossible de les énumérer ici. Citons en un des plus complets sur la question puisqu'il comprend des recherches sur l'albuminurie, cylindrurie, constante, P.S.P., et sang (Barbellion et Garibaldi, C.R. Soc. Franç. d'Urol., 17 Janvier 1935).

Tout dernièrement a paru un travail intéressant sur l'ensemble de la thérapeutique des sulfamides dans les Annales Médico-Chirurgicales du mois de Mars 1937.

CHAPITRE PREMIER

MODE D'ACTION, D'ABSORPTION ET D'ÉLIMINATION

Art. 1^{er}. — *Mode d'action :*

Il est un fait d'un intérêt capital dans l'interprétation du mécanisme d'action de ces médicaments et c'est son action nulle ou presque sur les microbes *in vitro*. De là, la déduction logique que le principe actif est formé grâce à la collaboration intime entre l'organisme vivant et le corps chimique. Mais alors, comment expliquer cette action *in vivo* ?

Actuellement on tend à expliquer ce processus de deux façons :

Première Hypothèse : Le médicament prendrait part dans la lutte engagée entre l'organisme et les germes, et agirait directement sur les microbes, s'opposant à l'encapsulation de la bactérie, l'empêchant donc de revêtir sa cuirasse protectrice (Levaditi et Vaisman, Paris Méd., 5 Mars 1938).

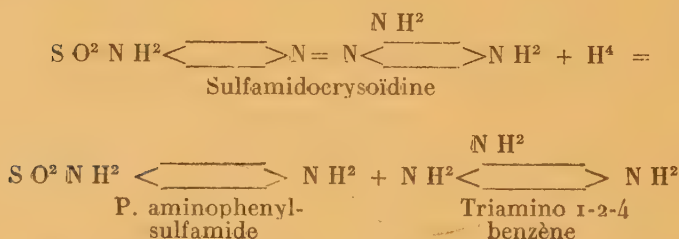
En même temps, sous l'influence du médicament, l'organisme produirait lui-même des substances qui lui sont propres, telles que des lysines, des opsonines, des précipitines, etc..., qui entravent le développement des bactéries et neutralisent leurs toxines. Le microbe se trouverait donc non seule-

ment dépourvu de sa cuirasse, mais aussi de ses moyens agressifs et par là même voué à une phagocytose facile et certaine. Et ces auteurs concluent :

« Le sort définitif de la thérapeutique par les composés azoïques dépend du potentiel défensif de l'organisme. La stérilisation définitive ne sera obtenue que si ce potentiel défensif d'une part, l'action acapsulogénétique du médicament d'autre part, se trouveront portés au maximum. »

Deuxième Hypothèse : Les azoïques sulfamidés quels qu'ils soient se scindent dans l'organisme pour libérer le p. aminophenylsulfamide qui serait plus actif que l'azoïque lui-même et interviendrait dans le mécanisme de guérison par une action *bactéricide*, ou, pour le moins, *bactériostatique*.

Telle est la conception de Trefouël (M. et Mme), Nitti et Bovet, qui proposent la formule suivante pour schématiser ce phénomène de « scission » (C.R. Soc. Biol. 120.756.1935) :



Depuis, ces auteurs ont apporté de nombreuses preuves à l'appui de leur conception. Cette théorie est encore très discutée et par de nombreux auteurs, entre autres par Colebrook et Domagk, inventeur de la méthode.

Dès l'historique nous citons déjà les travaux de certains auteurs qui attribuent au soufre l'action curative de tous ces médicaments.

Art. 2. — *Absorption et élimination.* La question a été étudiée particulièrement par Marchal, Emerson et Cuting (J.A.M. Assoc., 20 Mars 1937, p. 953), pour le p. aminophenylsulfamide.

La voie buccale paraît le meilleur mode d'absorption du médicament. Cette absorption se fait en quatre heures environ ; le médicament passe donc très vite dans le sang et on le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien. L'administration par voie sous-cutanée n'entraîne pas une concentration plus forte dans le sang.

L'élimination se fait par l'urine. Environ 80 % du produit est en effet éliminé par les reins, soit inchangé, soit sous forme de conjugué, sous certaines conditions à l'état de p. acétylaminophenylsulfamide.

Lorsque le produit est donné à doses rapprochées, le taux dans le sang augmente ; d'autre part, on retrouve le produit quelques jours encore après la dernière administration, mais la majeure partie est éliminée en 24 heures.

CHAPITRE II

ACTION SUR LE GONOCOQUE

Il est aujourd'hui parfaitement démontré que l'action des sulfamides est très différente suivant qu'on les emploie seuls ou en traitement associé, leur action étant alors renforcée. Ils agissent d'une façon très différente suivant qu'il s'agit d'une blennorrhagie aiguë, suraiguë ou chronique.

Art. 1^{er}. — *Sulfamides seuls* : Nous allons résumer brièvement quelques-unes des diverses posologies qui ont été pratiquées jusqu'aujourd'hui.

Dees et Colston, en Amérique, ont utilisé, pour leurs essais, la posologie suivante :

4 gr. 80	chaque	jour	pendant	2	jours
3 gr. 60	»	»	»	3	jours
2 gr. 40	»	»	»	4	à 8 jours.

Ils ont traité ainsi 19 malades avec des résultats très favorables. Guérison totale en un temps allant de 2 à 8 jours.

Herrold, dans les urétrites chroniques et subaiguës, ne dépasse pas 2 gr. 70 et ne trouve pas intérêt à dépasser 2 gr. 40 dans les urétrites aiguës ; mais ses résultats sont nettement moins bons puisque sur 14 cas aigus il n'obtient que quatre guérisons, et en un temps allant de 7 à 21 jours. Sur 14 cas chroniques un échec, et sur 4 subchroniques une guérison et 4 améliorations.

Durel, en France, donne 4 gr. par jour pendant la première semaine, 3 gr. pendant la seconde et, éventuellement, il ajoute, après quelques jours de repos, 2 à 3 gr. pendant 7 à 10 jours. Selon lui, pour des raisons pharmacologiques, il faut commencer par une dose assez forte. Cependant, au-dessus de 4 gr. on observe quelques incidents tels que céphalée, parfois atroce, asthénie, œdème de la face avec érythème, etc., et cela dans au moins la moitié des cas. A 3 gr. par jour, il y a relativement peu d'incidents, mais en traitement exclusif, cette dose est insuffisante. Ses résultats sont très brillants puisque sur 35 cas il obtient 29 guérisons en une semaine, 3 cas médiocres et 3 échecs seulement.

Depuis, de très nombreux auteurs ont expérimenté, en traitement exclusif, en France, en Amérique et en Angleterre, le 1162 F. et le 1399 F. En Allemagne, l'Ulirone et le Prontosil Album.

Employés seuls, on a remarqué, au point de vue des résultats, que dans les cas favorables la sécrétion diminue dès les premières heures ; elle devient transparente et ne contient pas de gonocoques. Les urines s'éclaircissent dans le même temps.

Dans les cas défavorables, l'urine ne s'éclaircit pas et les gonocoques persistent abondants dans une goutte qui demeure nettement purulente. Dans ce cas, il faut abandonner ce traitement qui ne parviendra pas à modifier la maladie.

La rapidité d'action du sulfamide semble proportionnelle aux doses administrées. Les fortes doses sont mieux supportées lorsque le malade garde le lit. Or, dans la pratique hospitalière, seul un traitement ambulatoire de la blennorragie est possible et les fortes doses, capables, dans ces conditions, de provoquer des phénomènes d'intolérance, sont à proscrire.

Donc, à doses élevées, guérisons rapides et nombreuses, mais phénomènes fréquents d'intolérance. A doses moindres, qui, tout en les atténuant, ne suppriment pas complètement les incidents, effets insuffisants et maigre pourcentage de guérisons.

Art. 2. — *Sulfamides associés* : C'est pourquoi aujourd'hui tous les urologues font appel aux traitements mixtes qui sont d'ailleurs très variables, et permettent de réduire considérablement les doses, donc d'instituer le traitement idéal ambulatoire et le tout, avec des résultats aussi brillants, sinon plus, qu'avec les très fortes doses en traitement exclusif.

Voici quelques types de traitements par le sulfamide associé (Palazzoli et Bovet, Ann. Méd. Ch., Mars 1938) :

« 1° *Injections d'argyrol* à 5 %. Ballenger obtient 25 guérisons sur 26 cas. Palazzoli et Bovet 9 guérisons sur 10 cas.

2° *Les lavages* :

a) au permanganate de potasse. Cokkinis, Erskine, Durel, Palazzoli et Bovet, etc...

b) au protargol à 1/2.000. Palazzoli et Bovet avec 70 à 80 % de succès en moins de 20 jours.

3° *Prontosil soluble* intramusculaire, Crean (90 % de cas favorables en 15 jours).

4° *Vaccins* Cokkinis.

5° *Thermothérapie* : ondes courtes, Ballenger, Dreyfus.

Les auteurs sont unanimes à reconnaître que la durée de la maladie est, par ces moyens, rac-

courcie dans de très fortes proportions. Les temps de guérison varient de trois jours (Erskine) à 20 jours dans 70 à 95 % des cas. »

A l'Hôpital Necker, le Docteur Barbellion pratique le traitement associé suivant :

1^{er} jour :

3 gr. de 1162 F.

Injection urétrale de 5 cc. de vitargyl de 2 % à 20 %.

Injection intramusculaire de 1 cc. 5 de vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur (qui déclenche une montée de température).

2^e jour :

3 gr. de 1162 F.

Injection urétrale de 5 cc. de vitargyl.
Pas de vaccin.

3^e jour :

3 gr. de 1162 F.

Injection urétrale de vitargyl.

Injection intramusculaire du vaccin Pasteur dont la quantité 1 cc. à 1 cc. 5 est régie par la réaction provoquée lors de la première.

Les 3 ou 4 jours suivants, grands lavages au permanganate à 0,20 0/00 (s'il persistait des filaments). Pendant les trois jours qui suivent, aucun traitement, mais expectative, et, en cas d'apparition de la goutte, continuer les lavages jusqu'à disparition puis pendant quelques jours.

Si la goutte n'apparaît pas, épreuve de la bière.

Si épreuve négative, épreuve du coït avec préservatif. Les résultats de guérison, en moins de 8 jours, sont de 75 % de cas. (P. Barbellion, Traitement superabortif de la blennorragie. Annales des maladies vénériennes (Avril 1938)).

CHAPITRE III

ACTION SUR L'ORGANISME

La Chimiothérapie antibactérienne est loin d'être dépourvue de toute toxicité en raison même de son activité, mais, jusqu'à présent, on n'a signalé que des *incidents*, à proprement parler, qui disparaissent d'ailleurs avec l'interruption ou la diminution de la médication.

Les accidents signalés, quelques-uns mortels d'ailleurs, ne peuvent pas être imputés au sulfamide d'une façon certaine, car, à l'origine de presque tous les cas d'agranulocytoses rapportés, on trouve une association médicamenteuse avec le sulfamide.

Il est intéressant de remarquer qu'au point de vue de la tolérance, les fortes doses sont généralement bien supportées chez les malades alités et soumis à un régime alimentaire approprié, mais provoquent de l'intolérance chez les malades qui doivent continuer leur vie normale et fournir souvent un travail physique important, ce qui est précisément le cas des blennorragiques. De plus, on ne saurait affirmer que l'organisme des blennorragiques ne présente pas une sensibilité particulière ou une déficience déterminant cette sorte d'intolérance spécifique.

Les incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1162 F. et 1399 F., etc.) étant très nombreux, nous n'en donnerons ici qu'un bref aperçu et nous diviserons ces

troubles, en nous inspirant du travail de Martin et Delaunay (Ann. Méd. Chir., Mars 1938), en deux parties. Dans la *première*, nous traiterons des incidents immédiats et précoces, dans la *deuxième*, des accidents parfois mortels et qui paraissent relever de facteurs toxiques.

Les troubles signalés dans la spermatogénèse sont liés à des désordres assez variés que les médicaments peuvent produire dans l'organisme ; nous ne pouvons donc en parler isolément.

Nous citerons d'abord les troubles généraux, nous étudierons ensuite la spermatogénèse.

Art. 1^{er}. — *Incidents immédiats ou précoces :*

Ils sont fréquents et très nombreux et paraissent avoir pour cause les phénomènes d'intolérance ou des susceptibilités individuelles comme pousse à le croire le fait qu'ils ne sont pas constants avec les mêmes doses. On ne les observe, le plus souvent, que lorsqu'on dépasse les doses quotidiennes de 3 à 4 grammes et apparaissent en général 3 à 12 jours, parfois quelques heures seulement après l'institution du traitement, mais ils peuvent apparaître aussi avec les doses les plus infimes.

a) *Incidents immédiats.* Les plus importants sont :

1°) Céphalée parfois très violente, occipitale ou frontale ;

2°) malaise avec asthénie ;

3°) prostration, somnolence ;

4°) vertiges et étourdissements ;

5°) œdèmes ;

6°) diarrhées ;

7°) anorexie avec nausées et vomissements.

Moins fréquemment on rencontre :

8°) rétention d'urine, puis albuminurie et cylindrurie ;

9°) amagrissement brusque ;

10°) irritation des muqueuses des voies urinaires ;

11°) des accidents du type anaphylactoïde : fièvre, hypotension, prurit, urticaire sur le visage, sur l'abdomen, les plis des articulations.

Tous ces incidents sont sans gravité, durent peu et n'indiquent pas l'interruption de la médication, tout au plus la diminution des doses.

b) *Incidents précoces*. Ils apparaissent alors que le malade a été soumis au traitement depuis quelques jours.

Les principaux sont :

1°) *La Cyanose*, signalée par nombre d'auteurs, paraîtrait, pour certains, être en rapport avec l'existence de sulphémoglobinémie et serait due à l'administration simultanée de sulfamides et de sulfates, tels les cas rapportés par Colebrook, Kenny, Discombe, Frost, dans lesquels sur 10 malades qui avaient présenté de la cyanose, 8 avaient reçu du sulfate de magnésie et un neuvième du sulfate de soude.

Marshall et Walzl pensent, au contraire, que la méthémoglobinémie est loin d'être la principale cause de tous les états de cyanose décrits au cours de la thérapeutique sulfamidée. En effet, chez sept malades cyanosés après absorption de 1162 F., une fois seulement de faibles quantités de méthémoglobine purent être mises en évidence.

Quoi qu'il en soit, tous les auteurs sont d'accord sur ce point qu'une cyanose, sans méthémoglobinémie ou sulphémoglobinémie associées, autorise à continuer l'usage de corps sulfamidés ou sulfonés. Nous verrons plus loin la conduite à tenir lors de cyanoses, par méthémoglobinémie ou sulphémoglobinémie.

2°) *Les éruptions cutanées* sont brusques. Il s'agit le plus souvent des érythèmes à type morbilliforme, rubéoliforme, scarlatiniforme, qui apparaissent vers le neuvième jour et disparaissent rapidement même si l'on continue le traitement.

On a signalé des accidents de photosensibilisation, dermites d'aspect scarlatiniforme avec température à 40°, aussitôt une exposition prolongée au soleil chez des malades traités par le chlorhydrate de sulfamido-crysoïdine.

3°) *Réactions thermiques* soit comme symptôme isolé, soit, le plus souvent, associées aux réactions cutanées.

4°) Des ictères ont été signalés.

5°) Des symptômes d'irritation rénale.

6°) Des troubles digestifs : vomissements, diarrhées.

Art. 2. — *Accidents tardifs d'intoxication :*

Beaucoup plus graves que les précédents, pouvant entraîner la mort dans certains cas et paraissent dus à une intoxication, car apparaissent lors des traitements prolongés.

Les principaux sont :

a) *La sulphémoglobinémie.* Elle se manifeste cliniquement par une cyanose qui n'est pas cons-

tante d'ailleurs. En plus, nous venons de voir que toute cyanose n'est pas d'origine sulphémoglobinique. Elle est surtout fréquente lors d'administration de cathartiques salins, sulfate de soude, de magnésie. Elle est, en même temps, plus grave (Colebrook et Kenny).

Donc, pour la prévenir, éviter la prescription de tous les sulfates. Elle disparaîtrait dès que l'administration du médicament est suspendue, mais on signale un cas où elle a été mise en évidence six semaines après l'injection des derniers comprimés de 1162 F. (Discombe G.).

On la traite par les inhalations d'oxygène ou, mieux, par des transfusions de sang.

b) *La méthémoglobinémie*, complication beaucoup moins fréquente que la précédente, a été signalée par J. Paton et J.C. Eaton qui rapportèrent 4 cas. Dawidowicz signala un cas consécutif à l'ingestion de 24 comprimés de 0 gr. 30 de 1162 F., pris en 4 jours. Quarante-huit heures après apparut une cyanose généralisée, des sueurs, un affaiblissement notable et une diminution du nombre de globules rouges, avec anisocytose et anisochromie, une diminution du nombre de leucocytes et de la méthémoglobinémie.

De pronostic favorable. On la traite par l'oxygène. W.B. Wendel recommande le bleu de méthylène.

c) *L'Agranulocytose*. On a signalé des cas d'agranulocytose, particulièrement en Amérique. Mais il est bon de faire ressortir qu'elle peut être provoquée par certaines drogues telles que la phenacétine, l'amidopyrine, certains sels d'or ou arsénicaux.

En étudiant la formule du sulfamide Young a été amené à penser que cette drogue était capable de produire l'agranulocytose, à cause de l'anneau benzénique en liaison avec le groupe NH_2 qui facilite l'oxydation, et examina à ce point de vue les malades traités par le sulfamide et dans un cas il observa une agranulocytose typique dont la terminaison fut fatale. Il s'agissait d'un homme de 53 ans souffrant d'un rhumatisme aigu fébrile. Le salicylate s'étant montré inefficace, on donna du pron-tosil album à la dose de 3 gr. par jour pendant 18 jours. A la fin de cette période le tableau clinique s'était aggravé ; on arrêta le traitement ; quatre jours après on constata une agranulocytose complète et l'hémoculture révéla l'existence d'un streptocoque hémolytique. La mort survint le lendemain.

La numération leucocytaire, faite à plusieurs reprises, n'avait pas révélé le danger menaçant d'anagruolocytose.

On a rapporté, entre autres, un cas d'agranulocytose aiguë mais passagère, chez un malade qui avait reçu, en plus du sulfamide, du bismuth et de l'arsénobenzol ; et un cas, suivit de guérison.

d) *Les anémies*. Signalées très souvent, semblent constituer un phénomène d'idiosyncrasie.

Harvey et Janevay ont observé trois cas d'anémie hémolytique aiguë apparue au cours du traitement par le 1162 F. à forte dose. La guérison est survenue après un arrêt du traitement et transfusion de sang citraté.

e) *Névrite optique*. C. Bucy (J.A.M.A., 25 Sept. 1937) rapporte un cas chez une malade d'ostéomyélite chronique, s'accompagnant d'abcès qu'il fallait inciser de temps à autre. La médication par le sulfamide, donnée à forte dose, fut reprise plusieurs

fois malgré des signes évidents d'intolérance. A la troisième tentative, la malade se plaignit d'une baisse considérable de la vision. On constata l'apparition d'un scotome central important et l'examen ophtalmoscopique montra des signes de névrite optique. Toutefois, malgré l'interruption de la médication, les troubles disparurent rapidement.

Enfin, on a signalé des cas d'Ictère (Janet), d'anurie (Bouchard), de dermite exfoliatrice (Myers, Herde et Balcersky).

A l'Hôpital Necker nous avons constaté un cas d'œdème des avants-bras et des jambes, chez un malade qui avait pris, pendant 3 jours, 3 grammes de 1162 F. par jour, le quatrième jour 2 grammes, le cinquième jour, 2 grammes. C'est au cinquième jour que les œdèmes firent leur apparition.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DES SULFAMIDES SUR LA SPERMATOGÉNÈSE

Considérations générales

Parmi les accidents imputés aux sulfamides, les troubles de la spermatogénèse, signalés pour la première fois par Jaubert et Motz (Communication à la Soc. de Biol. et Siècle Médical, 15 Février 1938) ont retenu particulièrement notre attention du fait de leur gravité.

Ces auteurs ont entrepris des examens systématiques du sperme chez vingt-trois malades, après traitement par les sulfamides, à des doses allant de 20 à 70 grammes. Ils ont constaté une diminution du nombre des spermatozoïdes dans 44,37 % des cas. Ils rapportent les chiffres suivants :

Spermatozoïdes nombreux (plus de 100 par champ) 39,13 % ;

Spermatozoïdes diminués (de 20 à 100 par champ) 30,43 % ;

Spermatozoïdes rares (1 à 20 par champ), 30,43 %,

et ils ajoutent que ces résultats prennent une valeur d'autant plus démonstrative, qu'ils avaient examiné auparavant 449 spermes après diverses affections gonococciques traitées et guéries par les mé-

thodes classiques. Ils avaient obtenu le pourcentage suivant :

Spermatozoïdes nombreux (plus de 100 par champ) 83,5 % ;

Spermatozoïdes diminués (de 20 à 100 par champ) 7,8 % ;

Spermatozoïdes rares (de 1 à 100 par champ) 0,4 % ;

Azoospermies 8,2 %.

Ces examens ont été pratiqués à l'état frais (occ. 6, obj. 7) après liquéfaction du liquide séminal par séjour à l'étuve à 37° pendant un temps variant de 1/2 heure à 1 heure.

Pour avoir un critère solide sur l'action des sulfamides sur la spermatogénèse, nous avons pensé qu'il ne pouvait pas en avoir de meilleur que celui basé sur les examens du liquide séminal avant et après traitement.

Mais l'examen préalable étant impossible dans les urétrites à gonocoque, tout au moins dans les aiguës et subaiguës, nous avons entrepris nos expériences dans les urétrites infectieuses non gonococciques (qui ont d'ailleurs paru souvent influencées par la chimiothérapie).

Il est bon de remarquer que l'interprétation des résultats est très compliquée étant donné que le nombre des spermatozoïdes que l'on peut rencontrer par champ microscopique est très variable. D'un moment à un autre, un même sujet peut présenter des variations dans la quantité des éléments sans que l'on puisse en donner une explication. Bien plus, on peut trouver des azoospermies transitoires et consécutives à des excès génitaux ; il semble que la fréquence des rapports sexuels est le plus grand

facteur influençant le nombre des agents fécondateurs.

Lloyds Jons et Haye constatent, en expérimentant sur des lapins, que le nombre de cellules reproductrices tombe presque à zéro au bout de quatre heures au vingtième coït. Dans ces conditions, le sperme est principalement constitué par du liquide provenant des vésicules séminales et de la prostate.

Nous avons voulu, pour tâcher d'éviter cette cause d'erreur, demander à nos malades une abstinence et un repos génital absolu, pendant au moins 5 à 6 jours avant le prélèvement pour chaque examen ; mais très souvent il arrivait que les pollutions nocturnes faisaient leur apparition au bout du terme et nous avons été obligés, vu leur fréquence, de ne plus compter sur cette prescription.

CHAPITRE PREMIER

Eléments à envisager dans la valeur du liquide séminal :

- 1°) nombre de spermatozoïdes ;
- 2°) qualité.

Nous avons insisté sur la numération comme moyen d'étude de la valeur de la spermatogénèse, mais nous faisons remarquer que le nombre n'est pas le seul élément de la valeur fécondatrice d'un sperme. En plus du nombre, il faudrait faire un examen au point de vue de la *qualité*, qui repose-rait sur la mobilité, la durée de survie des cellules reproductrices, l'évaluation des éléments morts et des anomalies. Ainsi donc, l'évaluation du nombre n'a pas une valeur absolue, mais il faut en tenir grand compte, la rareté étant généralement proportionnelle à la qualité.

Cary et Hotchkiss ont décrit une méthode de coloration spéciale, après une fixation à la solution de Schaudinn, pour étudier la morphologie cellulaire. Nous n'avons pas employé cette méthode dans nos expériences car d'abord elle est trop compliquée et puis la valeur de cette recherche est contestée par certains, car elle déformerait les éléments, dont on cherche précisément à voir les déformations morphologiques. Nous n'avons pas pu trouver les preuves de cette assertion et nous ne pourrions contester qu'elles ne soient une vue de l'esprit.

Les recherches au point de vue qualité ne sont

basées dans nos travaux qu'au point de vue de l'examen direct par lequel nous avons constaté la mobilité et l'évaluation *grosso modo* du nombre d'éléments morts, la survie des spermatozoïdes, la morphologie nous paraissant par trop compliquée et dépassant les limites de ce travail.

Il est entendu que la qualité et la quantité prises isolément n'ont pas de valeur absolue. Ces deux propriétés physiologiques dépendent l'une de l'autre et forment un tout indivisible.

Dans les cas qui n'ont pas été précédés d'un examen pré-chimiothérapique et que le nombre et la qualité des spermatozoïdes se révéleraient déficients, il faudrait, avant d'imputer cet état à la chimiothérapie, faire :

1°) *un examen local* du patient, se rappelant que les infections chroniques peuvent, soit modifier les sécrétions vésiculaires, prostatiques, etc., soit produire l'obstruction mécanique.

2°) *un examen de l'état général*. Cet examen est indispensable étant donné que l'état général a une influence directe sur la vitalité des spermatozoïdes. Les modifications dans les humeurs peuvent avoir une grosse répercussion sur la spermatogénèse et cela, soit à la suite de maladies aiguës, soit de maladies chroniques ou même de simples troubles dus à une intoxication. La loi de l'isotonie et le p.H. jouent un rôle important sur la valeur reproductive du spermatozoïde.

Lors d'une déficience de la spermatogénèse et que, ni l'état local, ni l'état général ne laissent découvrir rien d'anormal de ce côté, il faut rechercher les oreillons dans le jeune âge ; même s'ils ne se sont pas localisés aux testicules, on trouve bien souvent une déficience notoire chez ces sujets.

CHAPITRE II

CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT ET MODES D'EXAMENS COURANTS

Art. 1^{er}. — *Du prélèvement du liquide séminal.*

Le prélèvement du sperme présente parfois un premier obstacle dans l'étude de la spermatogénèse et c'est pourquoi nous avons cru bon d'exposer ici la méthode que nous avons employée et qui nous a donné pleine satisfaction.

On a tendance à prélever le liquide au moyen du préservatif, méthode facile et pratique mais qui laisse beaucoup à désirer car entachée de causes d'erreur. Il a été signalé à plusieurs reprises la constatation de la mort de tous les spermatozoïdes dans des examens faits une demi heure après le prélèvement, chez des sujets où l'on trouvait, par des examens faits par une autre méthode, une vitalité parfaite des spermatozoïdes.

La mort rapide des éléments a été attribuée à des substances toxiques qui entreraient dans la composition du caoutchouc, ou qu'elles aient été ajoutées comme antiseptiques ou comme agents de conservation de la souplesse du caoutchouc.

Il faut donc se garder de conclure, lorsque le prélèvement aura été fait dans ces circonstances et prier le patient de rapporter un nouveau prélèvement fait dans d'autres conditions.

Nous demandons à nos malades de recueillir le

liquide séminal dans un tube stérile et le prions de se conformer à certaines règles :

1°) l'échantillon doit être apporté le plus tôt possible après l'émission, afin qu'à l'examen sur le sperme frais, on ne puisse pas imputer le manque de mobilité ou de vitalité à ce que le liquide est resté trop longtemps en dehors de l'organisme.

2°) pour le conserver à une température voisine de 37°, le tube à essai, fermé à l'ouate, sera placé dans une partie du vêtement, le plus près possible du corps. Cette précaution n'est pas d'ailleurs indispensable, car la température influe beaucoup moins sur le spermatozoïde qu'on ne le pense en général.

Le tube est placé à l'étude à 37° pendant une heure environ afin de liquéfier le liquide et ensuite on fait les examens suivants :

Art. 2. — *De l'examen à l'état frais.*

Cet examen doit précéder tout autre examen.

Nous faisons un prélèvement à la pipette, d'une à deux gouttes, qu'on place entre lame et lamelle et que nous portons sous le microscope.

On examine à un faible grossissement (oc. 10 x, obj. 6) afin d'avoir dans le champ microscopique une grande surface et obtenir ainsi une idée d'ensemble. Cet examen nous permet de nous faire une idée sur la mobilité des éléments, qui peut être normale, diminuée (D'après Cary et Hotchkiss la mobilité ne serait pas un index de valeur du spermatozoïde. Ainsi on voit des formes anormales conserver leur mobilité), ou complètement abolie et d'évaluer *grosso modo* l'abondance ou la rareté des spermatozoïdes qui a une valeur beaucoup plus grande que la mobilité. En plus, on peut, par cet

examen, apprécier l'abondance du mucus, qui avec la rareté des spermatozoïdes constituent les deux causes d'erreur dans la numération par la méthode de Macomber et Sanders, que nous verrons tout à l'heure.

Art. 3. — *De la numération après coloration.*
Méthode classique.

Tout au début de notre expérimentation, nous avons employé la méthode classique de coloration qui peut rendre service lorsqu'il s'agit d'un sperme fluidé et lorsque l'examen à l'état frais révèle que le nombre des spermatozoïdes est peu nombreux, mais qui s'avère inefficace lors d'examen systématique. Elle est ainsi conçue :

1°) Etalement sur lame d'une goutte de sperme. La lame est séchée lentement à l'étuve à 37°.

2°) Rapide fixation à la chaleur.

3°) Fixation à l'alcool, qui se fait comme suit : on verse sur la lame un peu d'alcool à 90°, incliner pour faire couler l'excès ; la lame tenue avec une pince est approchée du bec Bunsen pour enflammer l'alcool resté à la surface.

4°) A l'aide d'une pipette on recouvre la préparation de bleu de méthylène et, immédiatement, on lave à l'eau ordinaire ; on sèche en secouant la lame, en soufflant dessus et en passant dans la flamme pour terminer.

Malgré ces précautions : fixation double par la flamme et l'alcool, coloration et lavages rapides, très souvent la préparation se décolle au cours de la coloration ou, sinon, le liquide et par là les spermatozoïdes, restait réparti sur la lame d'une fa-

çon si inégale, qu'il n'était pas possible d'établir une moyenne dans les différents champs microscopiques examinés, sans que l'élément personnel d'appréciation rentrât pour beaucoup, ce qui naturellement faisait perdre toute valeur à ces examens.

CHAPITRE III

MÉTHODES NOUVELLES DE NUMÉRATION

Art. 1^{er}. — *Numération des spermatozoïdes au moyen de l'hématimètre de Malassez (Méth. de Macomber et Sanders).*

Ces auteurs qui ont beaucoup travaillé sur la stérilité masculine ont mis au point une méthode d'énumération que nous allons tâcher de résumer brièvement.

Il est nécessaire, pour cet examen, d'une cellule de Nageotte et d'une pipette pour leucocytes.

Le solvant est une solution à 5 % de bicarbonate de soude à laquelle on ajoute 1 % de formol. Le bicarbonate a pour rôle de dissoudre le mucus et le formol d'immobiliser les spermatozoïdes. Le liquide séminal est aspiré dans la pipette jusqu'à la division 0,5, et la solution bicarbonate-formol jusqu'au trait 11. Le contenu de la pipette est agité de façon à avoir un mélange homogène. On met une goutte de ce liquide dans la cellule de Nageotte et on fait une numération comme pour les globules blancs.

D'après le nombre de spermatozoïdes par millimètre cube, on détermine, selon une formule, le nombre de spermatozoïdes par centimètre cube, ainsi :

Nombre de spermatozoïdes par millimètre

carré $\times 100$ (profondeur) $\times 20$ (dilution) = nombre de spermatozoïdes par millimètre cube $\times 1.000$ = nombre de spermatozoïdes par centimètre cube, ce qui équivaut à multiplier par 2.000.000.

Dans cette technique il peut se glisser deux causes d'erreur: l'une provenant de ce que le liquide séminal contient un excès de mucus, l'autre de ce que le liquide ne contient que très peu de spermatozoïdes, ce qu'on a dû déjà observer à l'examen préliminaire direct au microscope.

La première de ces causes d'erreur se corrige en diluant 1 cc. de liquide séminal au lieu de 0,5, avec 19 cc. de la solution bicarbonate-formol ; on agite et on compte comme dans la solution-type.

Dans le deuxième cas, on compte directement les spermatozoïdes du sperme dans la cellule de Nageotte sans dilution préalable.

Comme on le voit, c'est une méthode assez facile à comprendre, mais dans la pratique la numération est parfois difficile et surtout la méthode a besoin d'un hématimètre et d'une pipette spéciale, choses qu'on n'a pas toujours sous la main.

Par contre, dans la méthode que nous décrivons par la suite, en plus de la simplicité instrumentale, la numération est extrêmement facile.

Art. 2. — *Numération au champ microscopique après dilution et coloration.*

Nous avons imaginé de rendre plus précis cet examen en diluant le sperme dans un liquide donné.

On a essayé différents solvants et c'est l'eau ordinaire qui nous a donné les meilleurs résultats (une fois le sperme liquéfié à l'étuve).

Nous sommes arrivés à mettre au point cette méthode de la façon suivante :

On répartit sur différents tubes à essais contenant une quantité fixe d'eau (5 centimètres cubes), une quantité de gouttes de sperme croissante, allant de une à quinze.

On a choisi la dilution ayant 10 gouttes, comme la plus appropriée, celles de dessous ne contenant pas assez de spermatozoïdes et celles de dessus en contenaient trop et rendaient l'examen trop laborieux, étant donné que nous établissons la moyenne sur vingt champs microscopiques choisis sur toute l'étendue de la préparation. (Nous croyons qu'on peut ramener le nombre à dix, surtout qu'avec un peu de doigté, les préparations deviennent si uniformes qu'un petit nombre de champs suffirait pour établir cette moyenne.)

Dix gouttes de sperme faisant à peu près un demi centimètre cube dans une pipette donnée, nous avons pris, comme mesure fixe, 0,5 cc. de sperme, qui, dans 5 cc. d'eau, fait une solution au dixième.

Étalement, fixation et coloration se font à peu près comme dans la méthode classique.

Donc, *en résumé*, dilution de sperme au dixième (dans l'eau ordinaire) qu'on agite suffisamment pour obtenir un mélange homogène.

Lorsque l'examen direct montre que le nombre de spermatozoïdes est très diminué, il faut faire la dilution au 5^e, voire même à parties égales si l'oligospermie est très prononcée.

Étalement d'une goutte de la dilution comme on ferait un étalement de sang.

Sécher de préférence à la flamme, en veillant

à ce que le liquide ne s'accumule pas dans un coin de la lame.

Fixation à la flamme et à l'alcool en inclinant la lame pour faire couler l'excès et en l'approchant, tenue d'une pince, d'un bec Bunsen pour enflammer l'alcool resté à la surface.

Coloration à la fuchsine phéniquée pendant 30 secondes. Séchage.

Examen à l'objectif à immersion.

Numération, d'au moins dix champs microscopiques, pris au hasard dans toute l'étendue de la préparation (moyenne).

Le résultat est multiplié par dix (la dilution).

Art. 3. — *Difficultés d'interprétation des examens.*

a) *L'examen direct* montre la vitalité, le nombre, d'une façon approximative. L'interprétation personnelle peut jouer un rôle considérable.

b) *Lame fixée et colorée.* Variabilité selon les champs. Ici encore le facteur personnel peut jouer d'une façon importante.

c) *Dilution au 1/10 et examen direct après coloration*, en examinant 20 champs. Excellente méthode qui semble capable de donner une évaluation très exacte.

d) *Hématimètre.* Très bons résultats.

Cet examen, associé au précédent, permet de comparer les résultats, et de les contrôler. Nous croyons qu'ils sont nécessaires pour aboutir à des conclusions présentant une valeur scientifique.

R É S U L T A T S

Nos recherches ont porté sur 45 cas qui ont nécessité 93 examens du sperme frais, 41 examens après coloration (la moyenne étant établie sur vingt champs microscopiques pour chaque examen), 24 examens à l'Hématimètre, par la méthode de Macomber et Sanders.

I. — Sur des malades atteints de blennorrhagie, soignés par le sulfamide, l'examen du sperme étant pratiqué en fin du traitement.

Noms des malades	Nos	Doses du 4162 F. en grammes	Durée du trai- tement en jours	Examen du sperme à l'état frais Après traitement	Numération au champ après traitement
Ben.	1	83	76	Nombreux, T. mobiles	
Gran.	2	12	3	Nombre moyen, mobilité atténuée, quelques-uns immobiles	
Ban., 2 bl. tot.	4	56	22	Azoospermie, ni pus, ni microbes	
Lab.	5	6	2	Nombre moyen, très mobiles	
Pav.	6	12	4	Très peu nombreux, peu mobiles, quelques-uns immobiles	
Laf.	7	9	3	Nombreux, immobiles, 1/3 de mobiles	
Bou.	11	48	27	Peu nombreux, mouvements très lents, excès leucocytaire	
Kir.	13	10, 50	3	Très nombreux, très mobiles	
Ern. (orch.dr.)	15	20	19	Nombreux, 1/10 ^e de mobiles et très peu	
The.	16	9	3	Nombreux, T. mobiles, qq. uns immobiles	
Hat.	17	24	9	Nombreux, mais immobiles, très rares mobiles	
Mar.	21	10	4	Nombreux, T. mobiles	
Mor.	25	11	5	Nombre moyen, tr. mobiles, nomb. immobiles	
Hen.	29	34	20	Nombreux, T. mobiles, 1/2 immobiles, formes monstrueuses	88
Per.	39	10	3	Nombreux, T. mobiles, 1/2 immobiles	81
Wa.	40	21	9	Nombre moyen, T. mobiles, nomb. immobiles	14
Lab. (orch.dr.)	50	30	10	Peu nombreux, t. mobiles, nomb. immobiles	36
Chr.	55	9	3	Peu nombreux, t. mobiles	23

II. — Sur des sujets atteints seulement d'une urétrite légère non gonococcique, pour lesquels on a pratiqué un examen de sperme avant et après l'ingestion de sulfamides.

TABLEAU A. — Où la numération fut pratiquée seulement après traitement.

Noms	N ^{os}	Doses en gr.	Durée en jours	Examen du sperme à l'état frais avant traitement	Exam. du sperme à l'état frais après traitement	Num. au ch. micr.
Gau.	8	30	9	Nombreux, très mobiles.	Nombr. tr. mob. qq uns immob. d'autres à mobilité atténuée.	76
Pel.	12	23	8	Nombreux, très mobiles.	Peu nombreux, très mobiles.	15,5
Rev.	18	24	10	Nombre moyen, 1/2 immobiles	Très peu nomb. 4/5 immobiles	15
Bos.	20	20	10	Nombreux, très mobiles.	Nombreux, 1/3 immobiles.	51,5
Fre.	26	17	7	Nombr., t. mob. qq uns immob.	Nomb. t. mob. beauc. d'immob.	21
Bos.	27	18	8	Nombreux, très mobiles.	Nombre moyen, t. mobiles.	20,5
Per.	28	18	6	Nombreux, très mobiles.	Nomb. t. mob. ass. nomb. imm.	85,5
Bel.	30	10	4	Nombreux, très mobiles.	Nombreux t. mob. 1/4 immob.	23
Per.	33	14	6	Peu nombreux, très mobiles.	Très peu nomb. T. mob. 1/4 im.	2,5
Mar.	35	15	6	Nombreux, très mobiles.	Nombreux très mobiles.	80,5
Cas.	37	18	8	Prostatite : Nombr. moy. T. mob.	Peu nombr., mobilité atténuée.	12
Hug.	38	12	6	Prostatite : Nombr. immob. 1 à 2 mob. par champ.	Lavages-massages. Très nomb. T. mob. rares imm.	50,5
Gil.	3	18	6	Nombreux, très mobiles.	Nombreux, t. mobiles.	
Ste.	9	20	8	Hémospermie. Nombr. moy. T. mob. qq uns im.	Hémospermie. Nombr. moy. T. mob. qq uns im.	

TABLEAU B. — Avec numération avant et après traitement

Noms	N°	Dose en grammes 1162 F.	Durée en jours	Examen à l'état frais		Examen à l'état frais après traitement	Numération		Numération à l'hématimètre (en millions) avant après traité traité
				avant traitement	immob.		au champ micr.	avant après traité traité	
Gau.	41	15	6	Nomb. moy. t.mob. qq.uns immob.		Nombre moyen, t. mob., qq.uns immobiles.	50	53	50 60
Hon.	42	15	12	Nombreux, t. mobiles.		Nombreux t. mobiles.	58,5	75,5	
Le C.	43	24	12	Nombre moy. t. mobiles.		Nombre moyen. t. mob.	38,5	30	18
Fou.	44	15	6	Nombre moy. très mobiles rares immobiles.			21	15,75	50 37,5
Sul.	46	19	11	Nombr. mobiles, rares im- mobiles.		Nombre moyen, t. mob., qq.uns immobiles	63,5	13,5	80 29
Tix.	51	15	8	Nombr. mobiles, rares im- mobiles.		Peu nombreux, t.mobiles, formes bicéphales	60,5	8	40 14
Ric.	48	10,50	8	Nombreux, T. mobiles, 1/3 immobiles.		Peu nombreux, T.mobiles quelques rares immob.	66	5	11,5
Pom.	52	20	10	T. nombreux, T. mobiles, rares immobiles.		Nombreux, mobiles, quel- ques rares immobiles.	83,5	14,5	50 28,56
Hon.	54	10	4	Nombre moyen, nombreux immobiles, mais grande quantité de mucus		Nombre moyen. Tr. mob. quelques-uns immobiles.	45,5	23	24 23,4

Noms	Doses		Durée en jours	Examen à l'état frais avant traitement	Examen à l'état frais après traitement	Numération		Numération à l'hématimètre (en millions) avant après traité traité
	N ^{os}	en grammes				au champ micr.		
Sta.	59	20	10	Nombreux, T. mobiles.	Peu nombreux, T. mobiles quelques-uns immobiles.	73,5	11	42 12
Cau. Prostatite	20 60		11	T. peu nombreux, mobilité atténuée, qq. uns immob.	T. peu nombreux, mobiles	1,35	0,5	2,32
Fri.	61	13	8	T. nombreux, T. mobiles.	Nombreux, T. mobiles pas d'immobiles.	72	25	58 33
Lel. Prostat.	20 67		9	Nombre moyen. T. mobiles, nombreux immobiles.	Très peu nombreux, Très rares mobiles, mobilité atténuée.	6	3,5	14 13,26

Sur 13 cas avec examen avant et après, dans 9 il y a diminution nette, dans 4 il y a soit une légère augmentation, soit un maintien à peu près du même chiffre, soit une légère diminution.

III. — Cas où l'on a pu pratiquer un troisième examen éloigné de la fin du traitement

Ils montrent une augmentation du nombre, quoique très lente :

1 ^{er} cas. — Examen avant traitement	58,5	par champ
» immédiatement après traitement	75,5	»
» 15 jours après fin traitement, ..	47	»
2 ^e cas. — L'examen en fin de traitement donne, ..	2,5	»
» 15 jours après le traitement, donne	14	»
3 ^e cas. — Examen avant traitement	66	»
» immédiatement après fin traite- ment	5	»
Examen quinze jours après fin traite- ment	13,25	»
4 ^e cas. — Examen avant traitement	60,5	»
» immédiatement après fin traite- ment	8	»
Examen quinze jours après fin traite- ment ,	8	»

CONCLUSIONS

I. — Les sulfamides ont une action nette sur le gonocoque dans beaucoup de cas.

Dans l'état actuel le traitement local classique doit cependant toujours leur être surajouté.

II. — Les échecs de la chimiothérapie par les sulfamides sont très difficiles à guérir par la suite.

III. — L'action des sulfamides sur l'organisme est également manifeste, rein, sang, foie, etc.,.

La fonction testiculaire est atteinte dans une certaine mesure :

IV. — Chez les malades atteints de blennorrhagie et traités par le sulfamide, *l'examen direct donne une impression de légère diminution du nombre et de la mobilité.*

V. — Malades sans blennorrhagie (Examen par dilution, coloration et sur une moyenne de vingt champs microscopiques, immédiatement après la fin du traitement).

Le chiffre moyen trouvé et comparé au chiffre observé chez des sujets n'ayant pas de blenno et n'ayant pas pris de sulfamide montre une diminution :

La moyenne des sujets normaux	43,
La moyenne chez les sujets ayant pris du sulfamide	34,

VI. — Les examens faits avant et après le traitement montrent, d'une façon nette, qu'il y a une diminution du nombre de spermatozoïdes chez 69 % de malades.

VII. — Les troubles de la spermatogénèse ne sont pas en raison directe de la dose du sulfamide. Le terrain y est pour beaucoup, comme le prouve le fait que la diminution du nombre survient parfois avec des doses infimes (10 grammes par exemple) alors que chez certains sujets ayant pris des doses considérables (90 grammes et plus) on n'enregistre pas de troubles.

VIII. — Les examens faits plus de 15 jours après la fin du traitement montrent que la diminution n'est pas définitive et on est poussé à croire qu'il s'agit d'un trouble qui peut être passager.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président,*
MARION.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABDEL MONEM EL GAMMAL. — Contribution à l'étude de la vitalité du spermatozoïde chez l'Homme (Thèse, Paris 1931).
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A.-S.). — Expérimentation du 1162 F. (p. amino-phényl-sulfamide) dans la blennorragie (Bull. Soc. Fr. d'Urol. Séance du 17 Janvier 1938).
- BELDING (D.-L.). — Fertility in male ; technical problems in establishing standars of fertility (Am. J. Obs. and Gynec. Déc. 1933, N° 26, p. 868).
- BORST (J.G.C.). — Death from agranulocytosis after treatment with prontosil flavum (Lancet, 26 Juin 1937, N° 237, p. 1519).
- CARY (W.H.) and HOTCHKISS (R.S.). — Semen appraisal, differential stain that advensers study of cell morphology (J.A.M. Assoc. 29 Fév. 1934, N° 102, p. 587).
- COLEBROOK (L.) and PURDIE (A.W.). — Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide (Streptocide) (Lancet, 27 Nov. 1937, p. 1237).
- DISCOMBE (G.). — Sulphaemoglobinemia following sulphanilamide treatment (Lancet, 13 Mars 1937, N° 242, p. 626).
- DOMAGK (G.). — Ein Beitrag zur chemotherapie der bakteriellen Infektionen (Deuts. Med. Wehnschr. 15 Février 1935, N° 61, p. 250).
- DEES (J.E.) and COLSTON (J.A.C.). — Use of sulphanilamide in gonococcic infections ; preliminary report (J. A. M. Assoc. 1937, t. 108, p. 1855).

DUREL (P.). — Traitement de l'urétrite aiguë masculine par le 162 F. (Ann. Mal. Vén., Août 1937).

— Recherches sur la chimiothérapie de la gonococcie à l'aide de plusieurs médicaments antibactériens récents (Soc. Fse de Derm. Syph., 4 Novembre 1937).

— Action dans la blennorragie du 1162 F. (paraminophénysulfamide) (Presse Méd., 5 Janvier 1938, p. 21).

FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J. et Mme J.), NITTI (F.), BOVET (D.). — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés organiques du soufre : phénysulfamides, diphénysulfures, diphénysulfones (Ac. de Méd., 5 Oct. 1937, in Bull. 118, p. 210).

FROST (L.D.B.). — Sulphamoglobinemia following antistreptococcal chemotherapy (Lancet, 27 Fév. 1937, N° 232, p. 510).

GIRARD (R.), DUREL (P.), GALLIX (L.). — Action des paraaminophénysulfamides donnée par voie exclusivement buccale dans la blennorragie masculine et féminine (Bulletin Médical, 2 Octobre 1937).

HARVEY (A.M.) et JANEWAY (C.A.). — Development of acute hemolytic anemia during administration of sulfanilamide (para-aminobenzenesulfonamide) (J. A. M. Assoc., 3 Juillet 1937, N° 109, p. 12).

HERROLD (R.D.). — Treatment of gonorrhea and other infections in urinary tract with sulfanilamide (Urol. and Cut. Rev., Juillet 1937, N° 41, p. 468).

LE LAURIER et FISH. — Recherches sur la vitalité du spermatozoïde (La Médecine, Paris, Avril 1931).

LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — Action curative et préventive du chlorhydrate de 4 sulfamides, 2-4 diaminoazo-

benzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *Presse Méd.* 25 Déc. 1935, N° 103, p. 1097 (Relatés ds *Ac. des Sciences et C. R. Soc. Biol.*).

LONG (P.H.) and BLISS (E.A.). — Para-amino-benzene sulfonamide and its derivatives ; experimental and clinical observations on their use in treatment of beta-hemolytic streptococcie infection : preliminary report (*J.A.M. Assoc.* 2 Janvier 1937, N° 108, p. 32).

— Use of para-aminobenzene-sulfonamide (sulphomilamide) or its derivations in treatment of injection to beta hemolytic streptococci (*J. Chemotherapy*, July 1937, N° 14, p. 31).

MACOMBER (D.) et SANDERS (M.B.). — The spermatozoa count ist value in the diagnosis, Prognosis and Treatment of Sterility (*The New Engl. J. of Med.*, May 1929, p. 981).

MARSHALL (E.K.J.), EMERSON (K.Jr.) and CUTTING (W.C.). — Para-aminobenzenesulfonamide ; absorption and excretion : method of determination in urine and blood (*J. Am. Assoc.* 20 Mars 1938, N° 108, p. 953).

MARSHALL (E.K.Jr.) and WALZL (E.M.). — On cyanosis from sulfamilamide (*Bull. Johnes Hopkins Hosp.* Août 1937, N° 61, p. 140).

MOENCH (G.L.). — Biometrical Studies of Head Lengths of Human Spermatozoa (*J. Lab. et Clin. Med.* Janv. 1932, N° 17, p. 297).

MAYER (R.L.). — Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique des phénylamines sulfamidés (*Biol. Méd. Supplément*, 1937, vol. 27).

NEWMANN (B.A.) et SHARLIT (H.). — Sulfanilamide photosensitizing agent of skin (*J.A.M. Assoc.* 25 Septembre 1937, N° 109, p. 1036).

NITTI (F.) et BOVET (D.). — Action de 4 sulfamido. 2-4 diamino benzol (Prontosil) sur les infections streptococciques de la souris provoqués par des streptocoques d'origine humaine (C.R. Soc. Biol. t.119, 1935, p. 1277).

NITTI (F.), BOVET (D.) et TRÉFOUËL (J.). — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par la para-amino-phényl-sulfamide (C.R.).

PATON (J.P.G.) and EATON (J.C.). — Sulfaemoglobinaemia and methemoglobinemia following administration of p. aminobenzene-sulphonamide (Lancet, 15 Mars 1937, N° 232, p. 1159).

POULAIN (P.). — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. (Thèse, Paris 1936).

PALAZZOLI et BOVET (D.). — La Chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés organiques du soufre (Presse Méd., 10 Janvier 1938).

— Conduite du traitement chimiothérapique de la blennorragie à l'aide des composés organiques du soufre (1162 F. et 1399 F.) (Paris Méd. 12 Mars 1938, p. 211).

RAVINA (A.). — Indication et accidents du para-aminophényl-sulfamide (Presse Méd., 2 Mars 1938, p.332).

SIDI (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (Thèse, Paris 1932).

TRÉFOUËL (J. et Mme J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du p. aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin (C.R. Soc. Biol. 23 Nov. 1935, p. 756).

— Le mode d'action du p. aminophénylsulfamide et de dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales (P.M., 5 Juin 1937, p. 839).

TZANCK. — Accidents de la chimiothérapie (Rev. Le Sang, N° 8, 1932).

WENDEL (W.B.). — De l'emplo diu bleu de méthylène dans la méthémoglobinémie par empoisonnement par le sulfanilamide. (J.A.M.A., 9 Août 1937, N° 109, p. 1216).

YOUNG (C.J.). — Agranulocytosis and para-amino benzenesulphonamide (Brit. Med. J., 17 Juillet 1937, p. 105).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
------------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Sulfamides

HISTORIQUE	13
----------------------	----

CHAPITRE PREMIER. — <i>Mode d'action, d'absorption et d'élimination</i>	17
---	----

Art. 1 ^{er} . — <i>Mode d'action</i>	17
---	----

Art. 2. — <i>Absorption et élimination</i>	19
--	----

CHAPITRE II. — <i>Action sur le gonocoque</i>	21
---	----

Art. 1 ^{er} . — <i>Sulfamides seuls</i>	21
--	----

Art. 2. — <i>Sulfamides associés</i>	23
--	----

CHAPITRE III. — <i>Action sur l'organisme</i>	27
---	----

Art. 1 ^{er} . — <i>Incidents immédiats ou précoces</i> ..	28
--	----

Art. 2. — <i>Accidents tardifs d'intoxication</i>	30
--	----

DEUXIÈME PARTIE

Action des sulfamides sur la spermatogénèse

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	35
------------------------------------	----

CHAPITRE PREMIER. — <i>Éléments à envisager dans la valeur du liquide séminal</i>	39
---	----

CHAPITRE II. — <i>Conditions de prélèvement et modes d'examens courants</i>	41
Art. 1 ^{er} . — Du prélèvement du liquide séminal	41
Art. 2. — De l'examen à l'état frais	42
Art. 3. — De la numération après coloration (méthode classique)	43
CHAPITRE III. — <i>Méthodes nouvelles de numération</i>	45
Art. 1 ^{er} . — Méthode de Macomber et Sanders ..	45
Art. 2. — Numération au champ microscopique après dilution et coloration	46
Art. 3. — Difficultés d'interprétation des examens	48
RÉSULTATS	49
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57

